

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
19. September 2002 (19.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/072539 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 317/22,  
A61K 31/216, A61P 9/10

ELLINGHAUS, Peter [DE/DE]; Ausblick 100, 42113  
Wuppertal (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02065

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
27. Februar 2002 (27.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 11 651.9 12. März 2001 (12.03.2001) DE  
101 30 835.3 27. Juni 2001 (27.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HANING, Helmut  
[DE/US]; 33 Norwood Avenue, Milford, CT 06460 (US).  
WOLTERING, Michael [DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21,  
42105 Wuppertal (DE). SCHMIDT, Gunter [DE/DE];  
Pahlkestr. 63, 42115 Wuppertal (DE). FAESTE, Chris-  
tiane [DE/DE]; Zwirnerweg 15, 42781 Haan (DE).  
BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113  
Wuppertal (DE). KRETSCHMER, Axel [DE/DE]; Am  
Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). VÖHRINGER, Ver-  
ena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

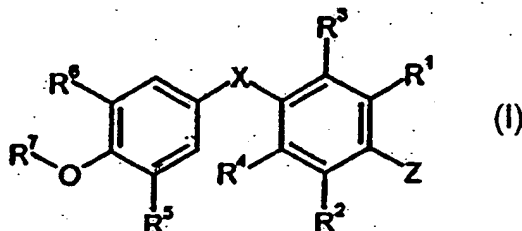
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DIPHENYL DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: DIPHENYL-DERIVATE



(57) Abstract: The invention relates to the novel diphenyl  
derivatives of formula (I), wherein the variables are defined  
as in the claims. The invention further relates to methods  
for producing the same and to their use in medicaments.  
The compounds of formula (I) are especially suitable for  
use in any indications that may be treated with natural  
thyroid hormones, such as, for example, depression, goiter  
or cancer of the thyroid. The inventive compounds of  
formula (I) are preferably used to treat arteriosclerosis,  
hypercholesterolemia, dyslipidemia as well as corpulence and  
obesity.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Variablen definiert  
sein, wie in den Ansprüchen genannt wird, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln. Insbesondere  
lassen die Verbindungen der Formel (I) sich bei alle Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt  
werden können, wie beispielhaft Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen  
Verbindungen der Formel (I) Ateriosklerose, Hypercholesterolämie, Dyslipidämie sowie Fettsucht und Fettleibigkeit behandeln.

WO 02/072539 A1



SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Diphenyl-Derivate

Die Erfindung betrifft neue Diphenyl-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

5

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

10

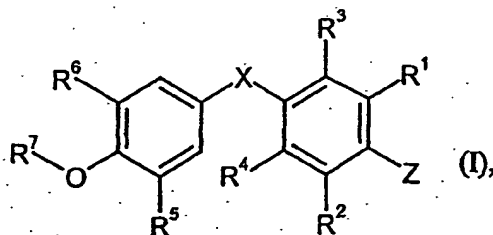
Diphenylether als Thyroid-Rezeptor-Liganden werden ebenso in WO 99/00353 und WO 00/39077 offenbart. Weitere Diphenyl-Derivate mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Eigenschaften werden in WO 98/57919, WO 99/26966 und WO 00/58279 beschrieben. Bestimmte Diphenyl-Sulfone zur Behandlung von Haarverlust werden in WO 00/72810 und WO 00/73265 beansprucht.

15

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserten, insbesondere pharmazeutischen Wirkungen.

20

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

25

X für O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> oder für NR<sup>8</sup> steht, worin R<sup>8</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

- 2 -

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl stehen,

5  $R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $CF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ , Vinyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

$R^5$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder Halogen steht,

10

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-S-R^9$ ,  $-S(O)_n-R^{10}$ ,  $-NR^{11}-C(O)-R^{12}$ ,  $-CH_2-R^{13}$  oder  $-M-R^{14}$  steht, worin

15

$R^9$  für  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl,  $(C_6-C_{10})$ -Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy, Carboxyl und  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

$n$  für die Zahl 1 oder 2 steht,

25

$R^{10}$  für  $OR^{15}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ ,  $(C_1-C_{10})$ -Alkyl,  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl,  $(C_6-C_{10})$ -Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder ver-

30

5 verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino,  $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$ , Trifluormethyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ , gegebenenfalls durch  $\text{R}^{20}$  substituiertes  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ ,  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ , welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$ , Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist,  $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{21}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-NR}^{23}\text{R}^{24}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-NR}^{25}\text{R}^{26}$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-R}^{27}$  und  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-OR}^{28}$  substituiert sind, wobei

10  $\text{R}^{15}$ ,  $\text{R}^{18}$ ,  $\text{R}^{19}$ ,  $\text{R}^{20}$ ,  $\text{R}^{21}$ ,  $\text{R}^{22}$ ,  $\text{R}^{23}$ ,  $\text{R}^{24}$ ,  $\text{R}^{25}$ ,  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{R}^{27}$  und  $\text{R}^{28}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$  stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonylamino}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$ , einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

20 und

25  $\text{R}^{16}$  und  $\text{R}^{17}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ , welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$ , Di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$ , Carboxyl, Pyridyl oder  $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$  substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$  oder  $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$  substituiert ist,

30 für  $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$  oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein

bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

5

oder

10

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15

R<sup>11</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

25

R<sup>12</sup> für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl, das durch (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

30

- 5 -

für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

5 für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

10 für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

15 eine Gruppe der Formel -OR<sup>29</sup> oder -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> bedeutet,

worin

20 R<sup>29</sup> für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl steht,

und

25 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

30 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel -NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenen-

- 6 -

falls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

5

für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

10

für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

oder

15

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

20

R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylsulfonyl stehen,

25

oder

30

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,



- 7 -

oder

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl, Aminocarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

$R^{13}$  für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy, Oxo,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert ist, mit der Maßgabe, daß X in diesem Fall nicht für SO oder  $SO_2$  steht,

oder

$R^{13}$  für die Gruppe  $-NR^{34}R^{35}$  steht, worin

$R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch  $(C_6-C_{10})$ -Aryl substituiert sein kann, für  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,

- 8 -

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

M für C=O, CH(OH), CHF oder CF<sub>2</sub> steht,

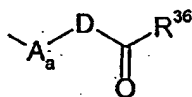
und

R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>10</sup> hat,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

R<sup>36</sup> für OR<sup>37</sup> oder NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup> steht, worin

5  $R^{37}$ ,  $R^{38}$  und  $R^{39}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

10 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

15

Als Heterocyclen in der Definition von  $R^9$ ,  $R^{10}$  bzw.  $R^{13}$  seien vorzugsweise genannt:

Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein  
20 mono- oder bicyclischer Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl,  
25 Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl.

30 Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit vorzugsweise 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise

seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-

- 12 -

Isopropyl-*N*-*n*-propylamino, *N*-*t*-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-*n*-pentylamino und *N*-*n*-Hexyl-*N*-methylamino.

5 Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, *t*-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-*t*-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

15 Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, *n*-Butyramido und Pivaloylamido.

20 Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, *n*-Propoxy-carbonylamino und *t*-Butoxy-carbonylamino.

25 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen aromatischen Heterocyclus, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist.

30 Beispielfhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl,

- 13 -

Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

Ein 3- bis 7-, 4- bis 7- bzw. 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter  
5 Heterocyclus mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen Heterocyclus, der eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter Heterocyclus mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Hetero-  
10 atomen aus der Reihe S, N und/oder O. Beispielhaft seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15 Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich  
20 ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen  
25 Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

5 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methan-  
10 sulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methypiperidin, Arginin, Lysin,  
20 Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

25 Außerdem umfaßt die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).  
30



Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

X für O, S, CH<sub>2</sub> oder CF<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

10

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

15

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>-C(O)-R<sup>12</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>13</sup> oder -M-R<sup>14</sup> steht, worin

20

R<sup>10</sup> für NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

25

30

- 16 -

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy substituiert sind,

und

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

für (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

oder

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

5  $R^{11}$  für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Benzyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sind,

10  $R^{12}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das durch  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert sein können,

15 oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

20 oder

eine Gruppe der Formel  $-OR^{29}$  oder  $-NR^{30}R^{31}$  bedeutet,

25 worin

$R^{29}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht,

und

30  $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

R<sup>13</sup> für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

oder

für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

R<sup>34</sup> und R<sup>35</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

M für C=O, CH(OH) oder CF<sub>2</sub> steht,

und

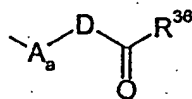
R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>10</sup> hat,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

- 20 -



steht, worin

A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

R<sup>36</sup> für OR<sup>37</sup> oder NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup> steht, worin

R<sup>37</sup> für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy oder einen Heterocyclus substituiert sind,

und

R<sup>38</sup> und R<sup>39</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl-

- 21 -

oxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

X für O, S oder CH<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -NH-C(O)-R<sup>12</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -C(O)-R<sup>14</sup> oder -CH(OH)-R<sup>40</sup> steht, worin

R<sup>10</sup> für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

oder

für die Gruppe  $-NR^{16}R^{17}$  steht, worin

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,

$R^{12}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

$R^{13}$  für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe  $-NR^{34}R^{35}$  steht, worin

$R^{34}$  für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl steht,

und

$R^{35}$  für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

$R^{14}$  für eine Gruppe der Formel  $-NR^{41}R^{42}$  steht, worin

$R^{41}$  für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_5-C_7)$ -Cycloalkyl steht,



R<sup>42</sup> für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

oder

R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocycl $\ddot{u}$ s bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

und

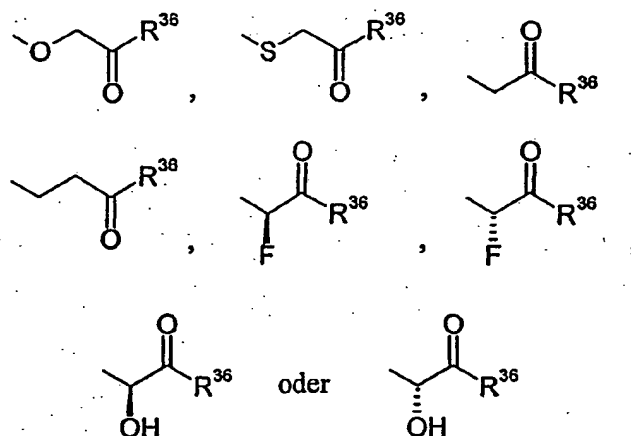
R<sup>40</sup> für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel

- 24 -



steht, worin  $R^{36}$  für Hydroxy steht oder der Rest  $-C(O)-R^{36}$  die oben angegebenen Bedeutungen von  $R^{36}$  für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure  $-C(O)-OH$  oder deren Salze abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

X für  $CH_2$  oder insbesondere für Sauerstoff steht,

$R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff stehen,

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

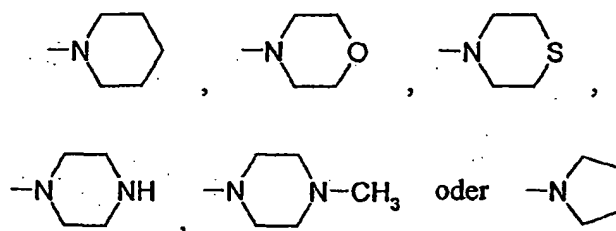
$R^5$  für Wasserstoff steht,

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-S(O)_2-R^{10}$ ,  $-CH_2-R^{13}$  oder  $-C(O)-R^{14}$  steht, worin

$R^{10}$  für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

$R^{13}$  für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

$R^{34}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

und

- 26 -

$R^{35}$  für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

5 und

$R^{14}$  für eine Gruppe der Formel  $-NR^{41}R^{42}$  steht, worin

$R^{41}$  für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

10

und

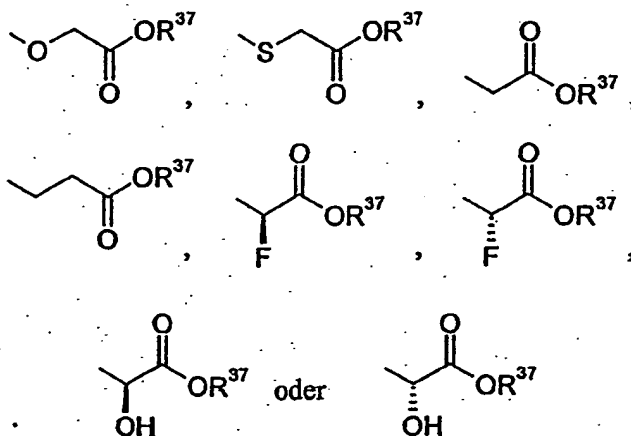
$R^{42}$  für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

15

$R^7$  für Wasserstoff steht,

und

20 Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin  $R^{37}$  Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_4-C_6)$ -Cycloalkyl bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

5

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

10

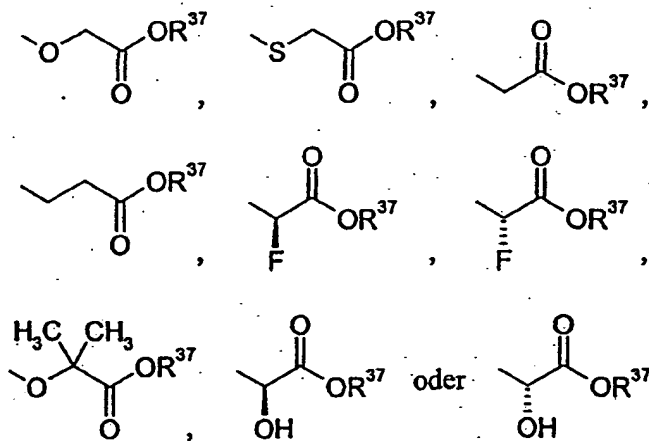
Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

15

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher X für Methylen oder Sauerstoff steht.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher Z für eine Gruppe der Formel

20



steht,

worin

$R^{37}$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeutet.

5

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher  $R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-S(O)_2-R^{10}$  steht, worin

10  $R^{10}$  für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu zwei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluor-methyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Carboxyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl substituiert sind,

15

oder

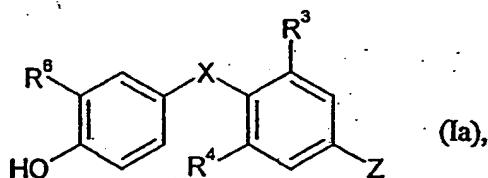
für die Gruppe  $-NR^{16}R^{17}$  steht, worin

20

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann.

25

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (Ia).



in welcher

X für  $\text{CH}_2$  oder O steht,

5  $\text{R}^3$  und  $\text{R}^4$  gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

Z für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{C}[(\text{CH}_3)_2]-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,

10

und

$\text{R}^6$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$  steht, worin

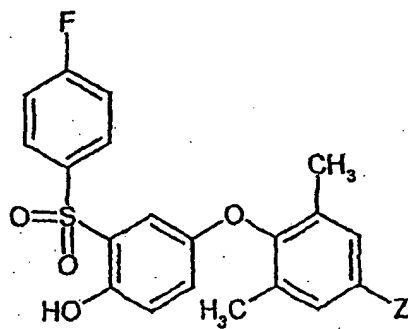
15

$\text{R}^{10}$  für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert sind.

Beispielhaft und vorzugsweise seien die nachfolgenden Einzelverbindungen genannt:

Verbindungen der Formel 1, in der Z die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat  
(\* bedeutet in der Tabelle die Verknüpfungsstelle):

5



1

**Tabelle 1**

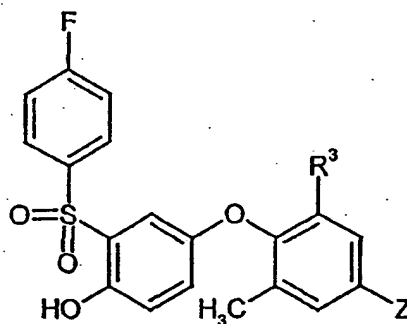
Z	Z	Z	Z



- 31 -

Z	Z	Z	Z

Einzelverbindungen der Formel 2, in denen Z jeweils die in Tabelle 1 angegebenen Bedeutungen hat und R<sup>3</sup> an Stelle von Methyl in der Formel 1 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 19 jeweils die in der Tabelle 2 angegebenen Bedeutungen für R<sup>3</sup> hat:

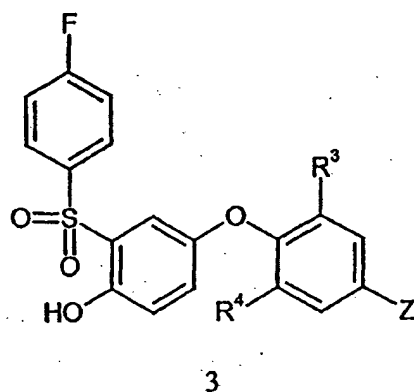


2

Tabelle 2

R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>3</sup>
H	F	Cl	Br
I	*-CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	*-Cyclopropyl
*-CH=CH <sub>2</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*-CF <sub>3</sub>	*-CF <sub>2</sub> H
*-CFH <sub>2</sub>			

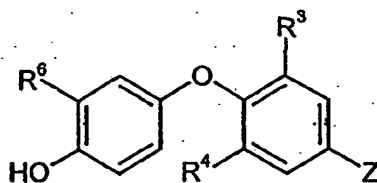
Einzelverbindungen der Formel 3, in denen Z und R<sup>3</sup> jeweils die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>4</sup> an Stelle von Methyl in der Formel 2 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 247 jeweils die in der Tabelle 3 angegebenen Bedeutungen für R<sup>4</sup> hat:

**Tabelle 3**

R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>4</sup>
H	F	Cl	Br
I	*-CH <sub>3</sub>	*-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	*-Cyclopropyl
*-CH=CH <sub>2</sub>	*-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	*-CF <sub>3</sub>	*-CF <sub>2</sub> H
*-CFH <sub>2</sub>			

Einzelverbindungen der Formel 4, in denen Z, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> jeweils die in Tabellen 1, 2 und 3 angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>6</sup> an Stelle von p-Fluorphenylsulfonyl in der Formel 3 für jede der Einzelverbindungen 1 bis 3211 jeweils die in der Tabelle 4 angegebenen Bedeutungen für R<sup>6</sup> hat:

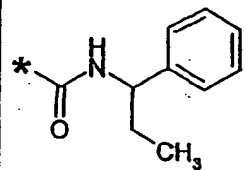
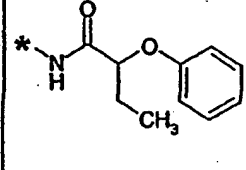
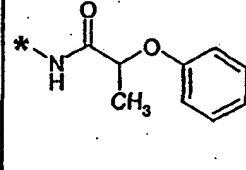
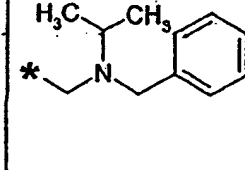
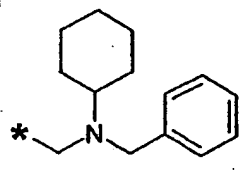
- 33 -



4

**Tabelle 4**

R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>

R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>6</sup>
			
			

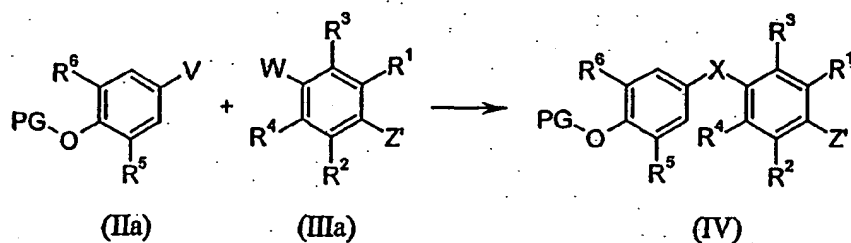
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man nach einer der folgenden Verfahrensvarianten [A], [B] oder [C] reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) mit reaktiven Phenyl-derivaten der allgemeinen Formeln (IIIa-c) gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, wobei die Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> sowie X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für OH, O-PG, SH, S-PG, oder für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-Gruppe steht,

und

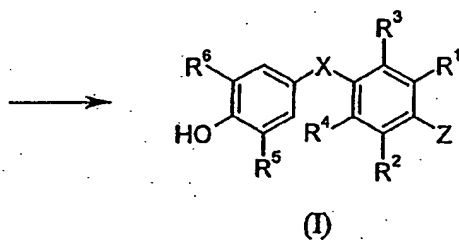
PG für eine geeignete Schutzgruppe (Protective Group) steht.

- 35 -

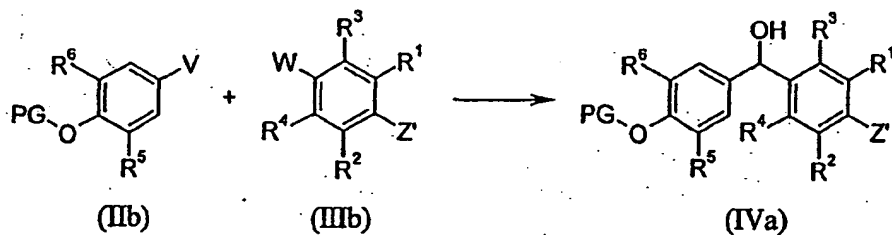
Verfahrensvariante [A]:

V = F, Cl, Br, I, B(OH)<sub>2</sub>; W = OH, SH, NH<sub>2</sub>

bzw. V = OH, SH, NH<sub>2</sub>; W = F, Cl, Br, I, B(OH)<sub>2</sub>

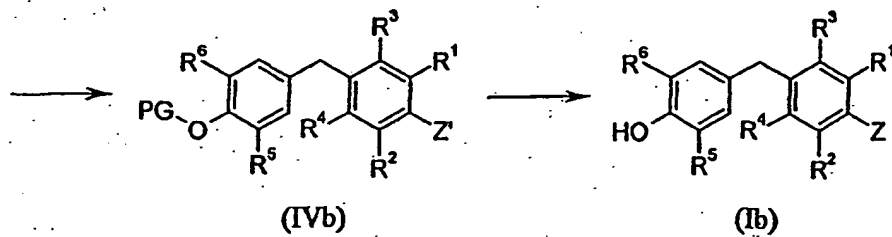


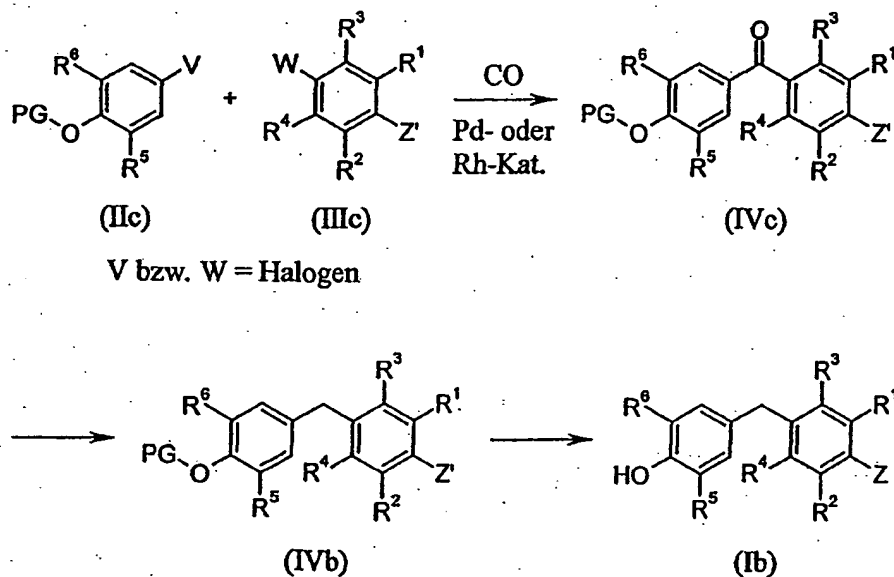
5

Verfahrensvariante [B]:

V = CHO; W = Li, MgCl, MgBr, Cuprat

bzw. V = Li, MgCl, MgBr, Cuprat; W = CHO



Verfahrensvariante [C]:

5

Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd-, Rh- und/oder Cu-Verbindungen genannt.

10

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen V bzw. W seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH<sub>2</sub>Br, Mercapto, Amino, CHO, Li, Magnesium-, Zinn-, Bor- oder Kupfer-Derivate.

15

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Gurumani et al., Indian Journal of Chemistry 32B, 281-287 (1993); Riering et al., Chem. Ber. 127, 859-874 (1994)].

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formeln (IIIa-c) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963);

Thea et al., J. Org. Chem. 50, 1867-1872 (1985); Baker et al., J. Chem. Soc., 2303-2306 (1948)].

5 Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (IIa-c) mit (IIIa-c) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

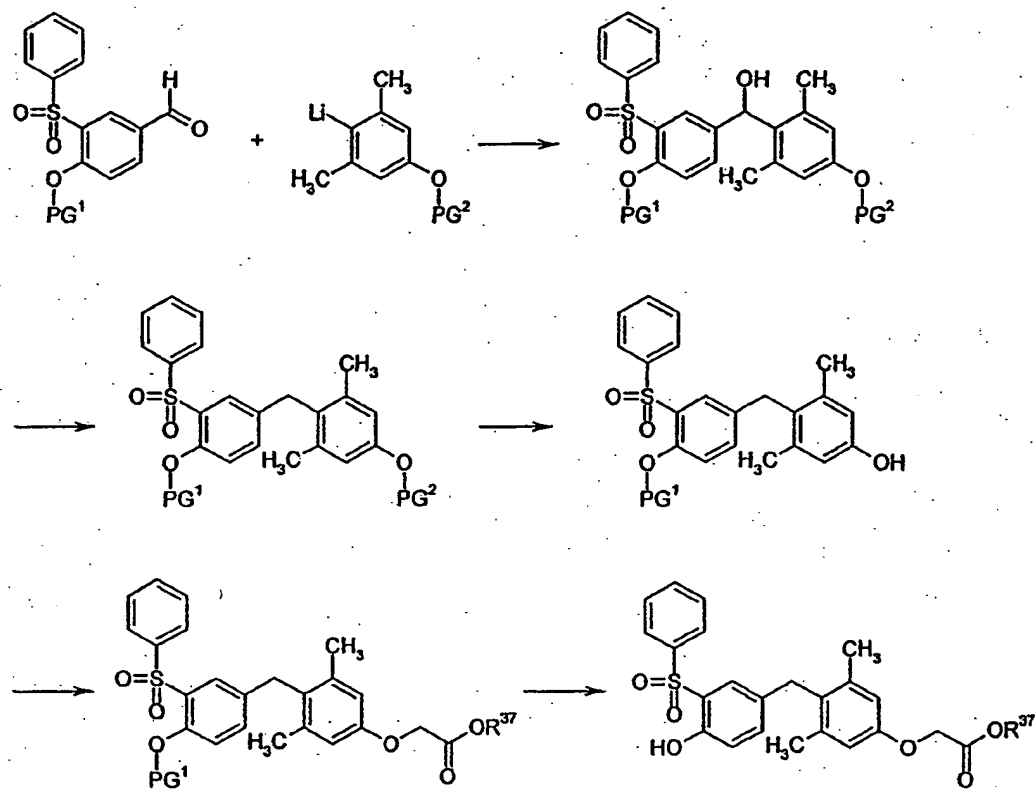
10 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis +200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und +150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

15 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (IIa-c) und (IIIa-c) auch Zwischenprodukte der Formel (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) entstehen, in denen z.B. der Substituent Z' für eine Nitro-, Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder Alkoxycarbonyl-Gruppe steht oder X für eine CH(OH)- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.

20

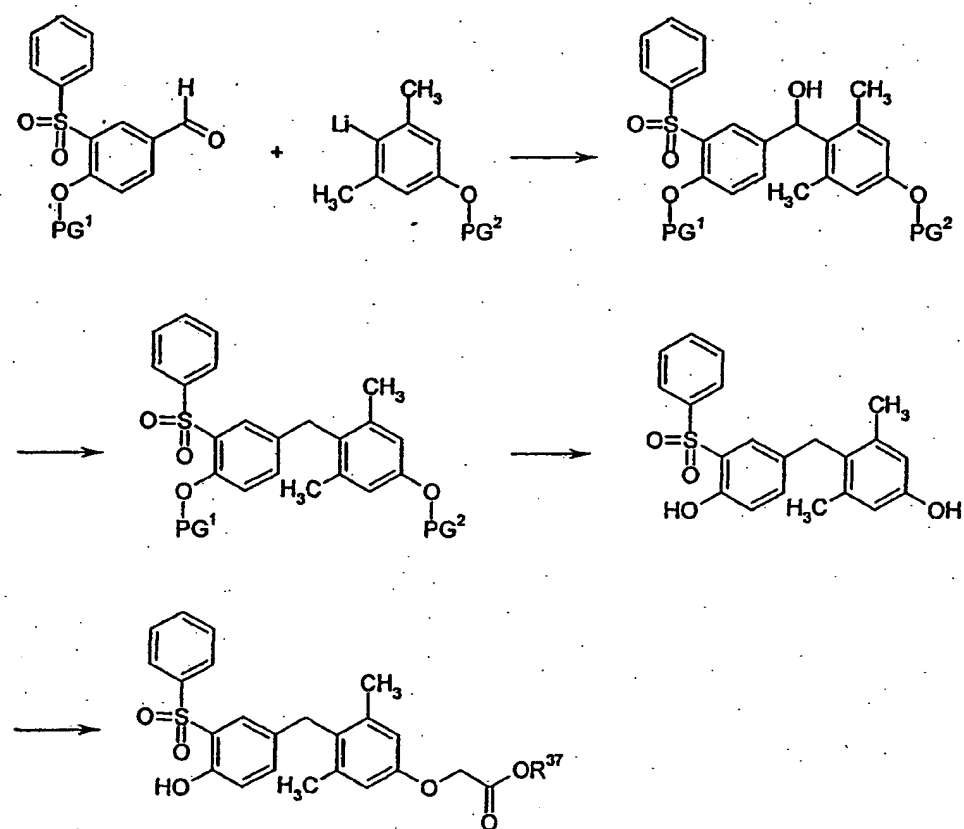
Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

- 38 -

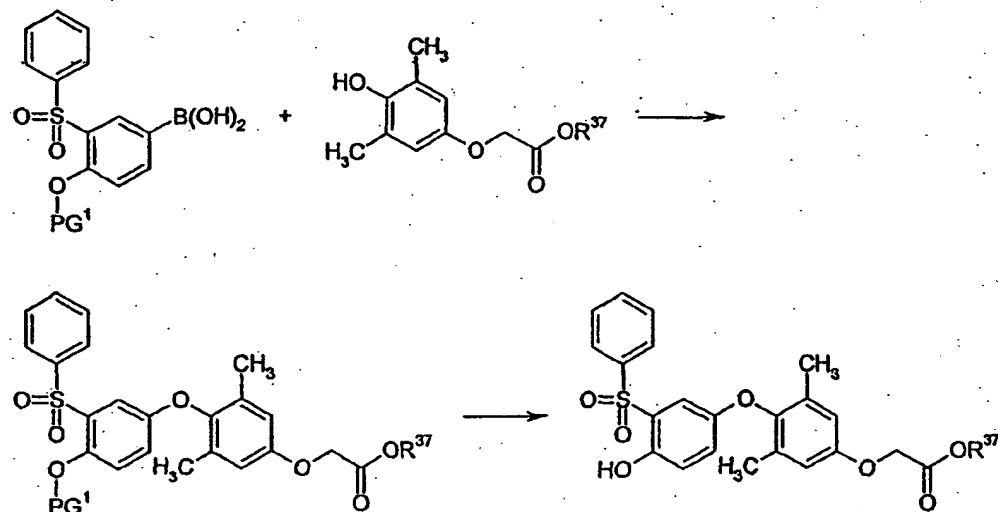
Schema 1:



Schema 2:



Schema 3:



Je nach Bedeutung der Substituenten R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen Bedeutungsumfang zu variieren.

Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG, PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup>) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs- und/oder Zwischenprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente zur Behandlung von Menschen und Säugetieren, wie insbesondere Hunde und Katzen, einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose,

Hypercholesterolämie, Dyslipidämie sowie Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) behandeln. Darüber hinaus läßt sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen auch Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

5

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

10

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzzuständen und Migräne, zur neuronalen Reparatur (Remyelinisierung) sowie zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

15

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

20

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

25

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen läßt sich z.B. in-vitro durch den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

30

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhor-

mon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

- 5 Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und
- 10 10 % CO<sub>2</sub>-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten
- 15 Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die EC<sub>50</sub>-Werte jeder Verbindung werden berechnet. Die Verbindung des Beispiels 2 zeigt in diesem Test einen EC<sub>50</sub>-Wert von 2 nM.
- 20 Auch in den im folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

- 25 Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel n = 7-10, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die
- 30 Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 +

Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianten auf Homogenität.

Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz-  
einfluß werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz-Kreis-  
laufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festgestellt  
5 werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körpergewichts-  
änderung herangezogen werden.

In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob-ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder  
fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

Ein weiterer in vivo-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen über-  
raschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-ge-  
fütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z.  
Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Ver-  
bindungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Test-  
substanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

Als Parameter zur Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Be-  
handlung von Fettleibigkeit (obesity) kann beispielsweise die Körpergewichts-ent-  
wicklung nach vierwöchiger Testsubstanzgabe bei Mäusen herangezogen werden, bei  
denen zuvor durch eine Vorfütterung mit fetthaltigem Futter eine Fettleibigkeit in-  
duziert wurde.

Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovaskulärer Nebenwirkungen unter Sub-  
stanzeinfluß kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des  
"HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel")  
in Maus- oder Ratten-Hezen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al.,  
Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2),  
544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)]:

HCN2-Assay:

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wurde nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNAasy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgte auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCCTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cyle" (Ct-Wert) wurde die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wurde anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCTTTGAG-TAMRA-3.

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt

oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

5 Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen  
10 kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

15 Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

20 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchzucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).  
25

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin  
30 mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.



Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

5 Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durch-

10 blutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

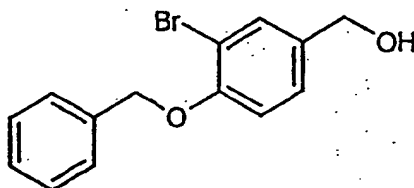
15 Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich.

#### Ausgangsverbindungen:

20

##### Beispiel I

[4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]methanol



25

1.0 g (3.43 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-brombenzaldehyd [Lit.: R. Baker et al., J. Chem. Soc. Chem. Commun. 14, 1102-1104 (1987)] werden in 10 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei 0°C versetzt man mit 0.04 g (1.03 mmol) Natriumborhydrid. Die

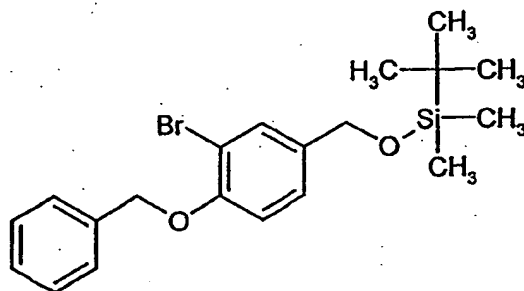
- 48 -

Reaktionsmischung wird drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert zweimal mit Essigsäureethylester. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 0.98 g (97 % d.Th.) [4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]methanol.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.62 (breites s, 1H), 4.6 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.86-6.93 (m, 1H), 7.11-7.59 (m, 7H).

## 10 Beispiel II

{[4-(Benzyloxy)-3-brombenzyl]oxy}(tert.-butyl)dimethylsilan

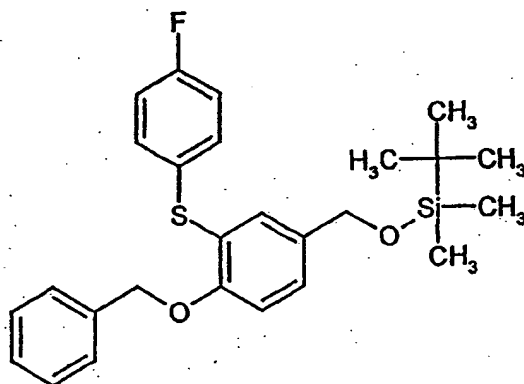


3.0 g (10.23 mmol) [4-(Benzyloxy)-3-bromphenyl]methanol (Beispiel I) werden in 30 ml DMF vorgelegt. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 1.39 g (12.28 mmol) 1H-Imidazol (60%-ig) und 2.01 g (13.3 mmol) tert.-Butyl(chlor)dimethylsilan. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man Wasser zu und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Man trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Man erhält 4.02 g (86% d.Th.) {[4-(Benzyloxy)-3-brombenzyl]oxy}(tert.-butyl)dimethylsilan.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.015 (m, 6H), 0.80-0.88 (m, 9H), 4.55 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.80 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.21-7.43 (m, 6H).

**Beispiel III**

((4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfanyl]benzyl)oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan



5

0.5 g (1.23 mmol) {[4-(Benzyloxy)-3-brombenzyl]oxy}(tert.-butyl)dimethylsilan (Beispiel II) werden in 12 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropft man 0.55 ml (1.35 mmol) tert.-Butyllithium (2.5 molare Lösung in Hexan) zu und lässt 15 min. nachrühren. Anschließend gibt man 0.34 g (1.35 mmol) 4-Fluorphenyldisulfid zu. Den Ansatz lässt man dann 1 Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester und trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan). Man erhält 0.485 g (66% d.Th.) ((4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfanyl]benzyl)oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan.

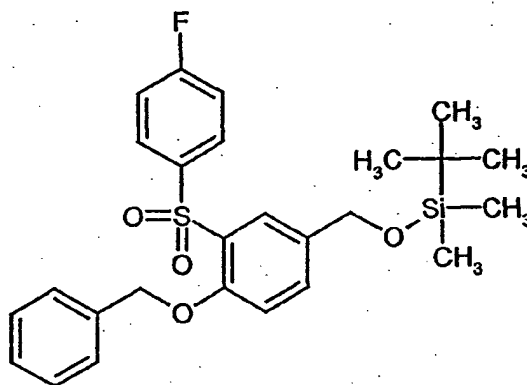
15

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.85 (s, 9H), 4.55 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.83-7.04 (m, 6H), 7.24-7.38 (m, 6H).

20

**Beispiel IV**

((4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan

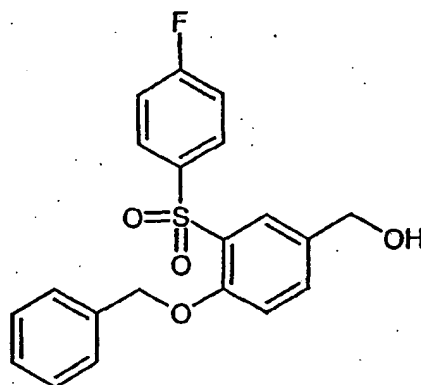


5

4.2 g (9.24 mmol) ((4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan (Beispiel III) werden in 25 ml Dichlormethan gelöst und mit 7.33 g (21.25 mmol) 3-Chlorbenzoperoxy-carbonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt. Der Ansatz wird danach zweimal mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen, anschließend mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mittels Chromatographie an Kieselgel 60 gereinigt (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäure-ethylester 4:1). Man erhält 3.4 g (68% d.Th.) ((4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan.

15

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.00 (s, 6H), 0.81 (s, 9H), 4.61 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.75-6.84 (m, 3H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.23-7.28 (m, 3H), 7.40 (dd, 1H), 7.63-7.7 (m, 2H), 7.98 (d, 1H).

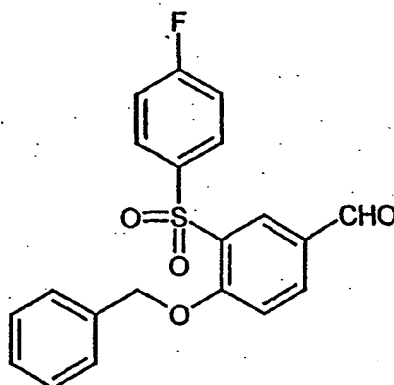
**Beispiel V****{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]phenyl}methanol**

5

3.4 g (6.99 mmol) ({4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}oxy)(tert.-butyl)dimethylsilan (Beispiel IV) werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 7.68 mmol Tetrabutylammoniumfluorid-Trihydrat (1 molare Lösung in THF). Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt mittels Chromatographie an Kieselgel 60 (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäure-ethyl-  
10 ester 3:2). Man erhält 2.1 g (81% d.Th.) {4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]phenyl}methanol.

15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.77 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 5.05 (s, 2H), 6.86-6.96 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 3H), 7.55 (dd, 1H), 7.74-7.84 (m, 2H), 8.16 (d, 1H).

**Beispiel VI****4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzaldehyd**

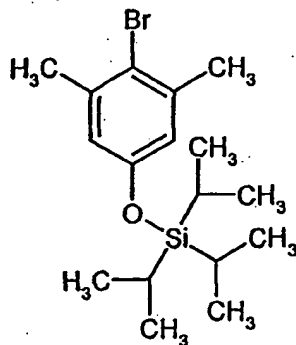
5

2.1 g (5.64 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]phenylmethanol (Beispiel V) werden in 25 ml Dichlormethan gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 4.9 g (56.39 mmol) Mangan(IV)-oxid. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 1.82 g (86% d.Th.) 4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzaldehyd.

10

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.12 (s, 2H), 6.87-6.99 (m, 2H), 7.1 (d, 1H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 2H), 8.08 (dd, 1H), 8.7 (d, 1H), 9.98 (s, 1H).

15

**Beispiel VII****4-Brom-3,5-dimethylphenyl-triisopropylsilyl-ether**

5

5.0 g (24.87 mmol) 4-Brom-3,5-dimethylphenol, 2.03 g (29.84 mmol) Imidazol und 6.23 g (32.33 mmol) Chlor(triisopropyl)silan werden in 20 ml Dimethylformamid über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 7.5 g (84% d.Th.) 4-Brom-3,5-dimethylphenyl-triisopropylsilyl-ether.

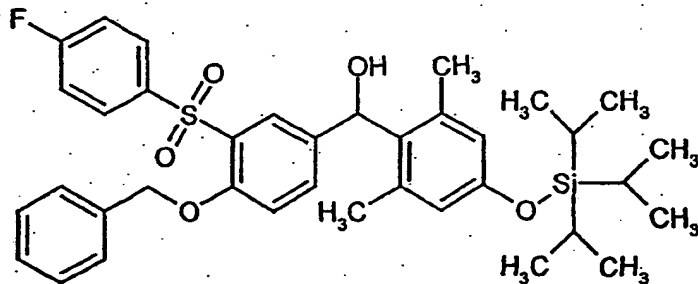
10

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.05-1.36 (m, 21H), 2.35 (s, 6H), 6.60 (s, 2H).

15

**Beispiel VIII**

{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]phenyl} {2,6-dimethyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}methanol



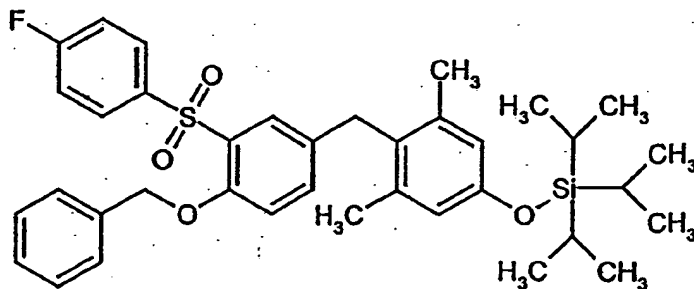
20

810 mg (2.27 mmol) 4-Brom-3,5-dimethylphenyltriisopropylsilylether (Beispiel VII) werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei  $-78^{\circ}\text{C}$  tropft man 147.3 mg (2.3 mmol) Butyllithium (2.4 molar in Hexan) zu. Bei gleichbleibender Temperatur rührt man eine Stunde nach und tropft dann 600 mg (1.62 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzaldehyd (Beispiel VI) gelöst in 4 ml Tetrahydrofuran zu. Der Ansatz wird eine Stunde bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschließend mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen mit Natriumsulfat und engt ein. Man erhält 580 mg (55% d.Th.) {4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)-sulfonyl]phenyl}{2,6-dimethyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}methanol.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.04-1.35 (m, 21H), 2.2 (s, 6H), 3.68 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 6.25 (d, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.80-7.96 (m, 3H), 7.20-7.43 (m, 6H), 7.70-7.81 (m, 2H), 8.20 (d, 1H).

### Beispiel IX

(4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)(triisopropyl)silan



575 mg (0.89 mmol) 4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]phenyl 2,6-dimethyl-4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenylmethanol (Beispiel VIII) werden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst. Bei 0°C versetzt man zunächst mit 1030.35 mg (8.86 mmol) Triethylsilan und tropft dann 78.78 mg (0.35 mmol) Trimethylsilyltrifluor-methan-

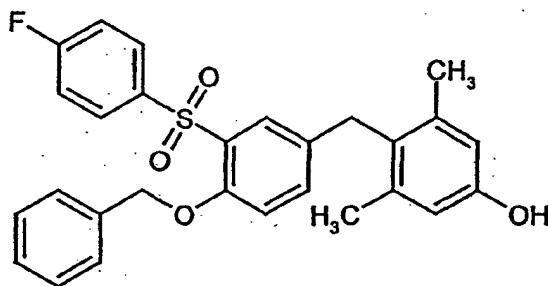


sulfonat zu. Nachdem die Reaktionsmischung 1.5 Stunden gerührt wurde, versetzt man mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung. Man extrahiert dreimal mit Essigsäureethylester, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und befreit diese im Vakuum vom Lösungsmittel. Man erhält 611 mg (53% d.Th.) 4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)(triisopropyl)silan.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.04-1.35 (m, 21H), 2.16 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 6.60 (s, 2H), 6.73-7.1 (m, 4H), 7.2-7.43 (m, 5H), 7.71-7.80 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

#### Beispiel X

4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenol



600 mg (9.95 mmol) 4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)-(triisopropyl)silan (Beispiel IX) werden in 15 ml Dichlorethan gelöst. Bei Raumtemperatur versetzt man mit 359 mg (1.14 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid und rührt dreißig Minuten nach. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel im Vakuum und reinigt das Produkt chromatographisch an Kieselgel (Laufmittel Cyclohexan/Essigsäureethylester 9:1). Man erhält 180 mg (40% d.Th.) 4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenol.

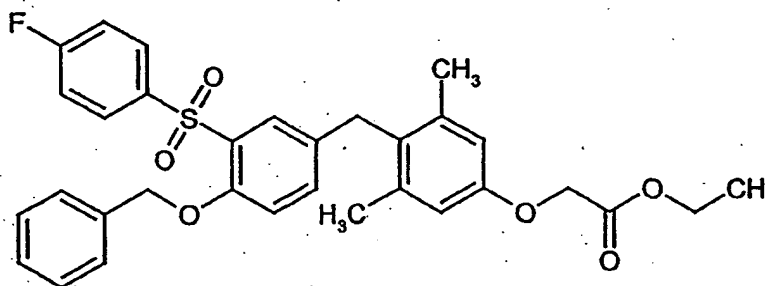
- 56 -

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.18 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.48 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 7.02-7.04 (m, 4H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.70-7.82 (m, 2H), 7.95 (d, 1H).

5

**Beispiel XI**

Ethyl 4-{4-(benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)-acetat



10

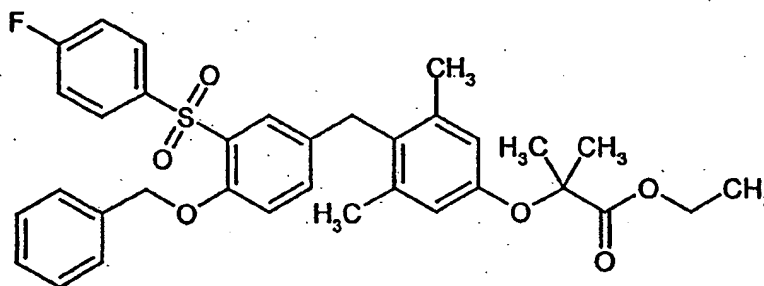
85 mg (0.18 mmol) 4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenol (Beispiel X) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst. Man versetzt mit 30 mg (0.21 mmol) Kaliumcarbonat und 33 mg (0.20 mmol) Bromethylacetat. Der Ansatz wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend versetzt man mit gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Diethylether. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält 80 mg (96.5 % d.Th.) Ethyl 4-{4-(benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetat.

20

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.31 (t, 3H), 2.19 (s, 6H), 3.98 (s, 2H), 4.27 (q, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.72-7.10 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.71-7.82 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

**Beispiel XII**

Ethyl 2-(4-{4-(benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2-methylpropanoat



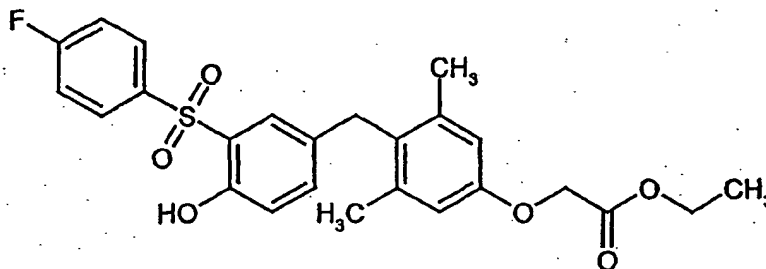
Diese Verbindung wurde in zu Beispiel XI analoger Weise ausgehend von 4-{4-(Benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenol (Beispiel X) und Dimethylbromessigsäureethylester erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 1.27 (t, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 3.97 (s, 2H), 4.26 (q, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.57 (s, 2H), 6.73-7.01 (m, 4H), 7.20-7.39 (m, 5H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

**Herstellungsbeispiele:****Beispiel 1**

Ethyl (4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetat

5



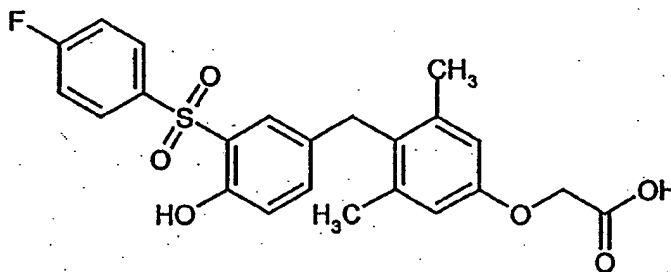
50 mg (0.09 mmol) Ethyl (4-{4-(benzyloxy)-3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Beispiel XI) werden in 20 ml Ethanol gelöst. Man versetzt mit 10 mg Palladium auf Aktivkohle (10%-ig) und hydriert zwei Stunden bei 1013 mbar und Raumtemperatur. Anschließend wird die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält 37 mg (86% d.Th.) Ethyl (4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetat.

15

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.31 (t, 3H), 2.10 (s, 6H), 3.86 (s, 2H), 4.29 (q, 2H), 4.61 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.98-7.05 (m, 1H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.84-7.90 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

**Beispiel 2**

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure



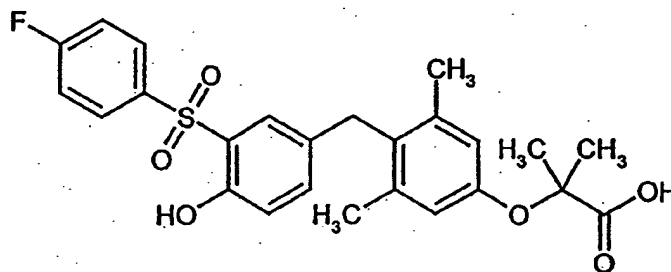
5

37 mg (0.08 mmol) Ethyl (4-{3-[(4-fluorophenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)acetat (Beispiel 1) werden in 1 ml Ethanol gelöst und mit ein paar Tropfen 1 N Natronlauge versetzt. Man rührt den Ansatz dreißig Minuten bei Raumtemperatur und entfernt dann das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 32 mg (90% d.Th.) (4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)essigsäure.

15  $^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 2.13 (s, 6H), 3.87 (s, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.64 (s, 2H), 6.72-7.28 (m, 5H), 7.77-7.92 (m, 2H), 8.94 (s, 1H).

**Beispiel 3**

2-(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2-methylpropionsäure



Diese Verbindung wurde in zu Beispiel 1 und 2 analoger Weise ausgehend von Ethyl 2-(4-{4-(benzyloxy)-3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]benzyl}-3,5-dimethylphenoxy)-2-methylpropanoat (Beispiel XII) erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.60 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 3.88 (s, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.85-7.30 (m, 5H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.94 (breites s, 1H).

Die nachfolgenden Beispiele werden analog zu den oben angegebenen Verfahren hergestellt:

**Beispiel 4**

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-essigsäure

**Beispiel 5**

2-(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-2-methylpropionsäure

**Beispiel 6**

3-(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenoxy)-propionsäure

**Beispiel 7**

[(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-  
essigsäure

5

**Beispiel 8**

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

**Beispiel 9**

10 Fluor-(4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxybenzyl}-3,5-dimethylphenyl)-  
essigsäure

**Beispiel 10**

(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)essigsäure

15

**Beispiel 11**

[(4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)sulfonyl]-  
essigsäure

20

**Beispiel 12**

Fluor-(4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-dimethylphenyl)-  
essigsäure

**Beispiel 13**

25 (3,5-Dichlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 14**

(3,5-Dibrom-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)essigsäure

**Beispiel 15**

[3-Chlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

5

**Beispiel 16**

[4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]essigsäure

**Beispiel 17**

10

3-[4-{3-[(4-Fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-3,5-bis(trifluormethyl)-phenyl]propionsäure

**Beispiel 18**

15

3-[3-Chlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}-5-(trifluormethyl)-phenyl]propionsäure

**Beispiel 19**

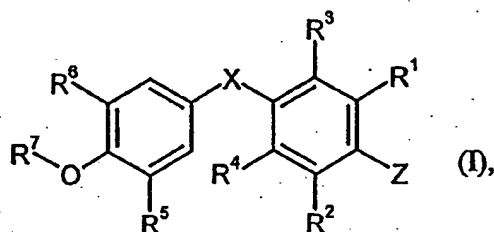
3-(3,5-Dichlor-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)-propionsäure

20

**Beispiel 20**

3-(3,5-Dibrom-4-{3-[(4-fluorphenyl)sulfonyl]-4-hydroxyphenoxy}phenyl)-propionsäure



**Patentansprüche****1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)**

in welcher

X für O, S, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>, CHF, CF<sub>2</sub> oder für NR<sup>8</sup> steht, worin R<sup>8</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder Halogen steht,

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -S-R<sup>9</sup>, -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>-C(O)-R<sup>12</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>13</sup> oder -M-R<sup>14</sup> steht, worin

R<sup>9</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen

Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

R<sup>10</sup> für OR<sup>15</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5-bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, gegebenenfalls durch R<sup>20</sup> substituiertes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R<sup>21</sup>, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

R<sup>15</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-

- 65 -

Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

5

und

10

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

15

20

für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

oder

25

30

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-

amino oder Phenyl substituiert sein kann,

5 R<sup>11</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-alkylamino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy substituiert ist, für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

15 R<sup>12</sup> für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub>)-Alkyl, das durch (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

20 für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

25 für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

30 oder

- 67 -

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

5

oder

eine Gruppe der Formel  $-OR^{29}$  oder  $-NR^{30}R^{31}$  bedeutet,

worin

10

$R^{29}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

und

15

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel  $-NR^{32}R^{33}$ , 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluormethyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy substituiert ist,

25

für  $(C_3-C_8)$ -Cycloalkyl, das durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,

30

für  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl, Trifluor-

methyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

R<sup>32</sup> und R<sup>33</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Phenyl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylsulfonyl stehen,

oder

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

oder

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-

carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

5  $R^{13}$  für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, 10 Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, mit der Maßgabe, daß X in diesem Fall nicht für SO oder SO<sub>2</sub> steht,

oder

15  $R^{13}$  für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

$R^{34}$  und  $R^{35}$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl substituiert sein 20 kann, für (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder 25 verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

30 M für C=O, CH(OH), CHF oder CF<sub>2</sub> steht,

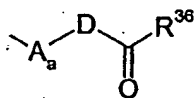
- 70 -

und

 $R^{14}$  die oben angegebene Bedeutung von  $R^{10}$  hat,5  $R^7$  für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl steht,

und

10 Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

15 A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

20 D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

25  $R^{36}$  für  $OR^{37}$  oder  $NR^{38}R^{39}$  steht, worin

$R^{37}$ ,  $R^{38}$  und  $R^{39}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch



- 71 -

Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl-  
amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder  
durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder  
Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate  
der Salze,

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

in welcher

X für O, S, CH<sub>2</sub> oder CF<sub>2</sub> steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl  
stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>)-Alkyl, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F, Vinyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl stehen,  
wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff  
ist,

R<sup>5</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -NR<sup>11</sup>-C(O)-R<sup>12</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>  
oder -M-R<sup>14</sup> steht, worin

R<sup>10</sup> für NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl,  
Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder  
aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei

gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -C(O)-OR<sup>22</sup>, -C(O)-NR<sup>23</sup>R<sup>24</sup>, -SO<sub>2</sub>-NR<sup>25</sup>R<sup>26</sup>, -NH-C(O)-R<sup>27</sup> und -NH-C(O)-OR<sup>28</sup> substituiert sind, wobei

R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyloxy substituiert sind,

und

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

5

für (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

oder

10

R<sup>16</sup> und R<sup>17</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15

20

R<sup>11</sup> für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Benzyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sind,

25

R<sup>12</sup> für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert sein können,

30

oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

oder

eine Gruppe der Formel -OR<sup>29</sup> oder -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup> bedeutet,

worin

R<sup>29</sup> für geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht,

und

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy substituiert ist,

für (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, das durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl,

- 75 -

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann,  
stehen,

oder

5

10

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie  
gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten  
Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Hetero-  
atome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und  
durch Amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Ami-  
nocarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-  
carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15

20

R<sup>13</sup> für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen  
5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder  
verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S  
steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder  
verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen,  
Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

oder

25

für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

30

R<sup>34</sup> und R<sup>35</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann,  
für (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-  
gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder ver-  
schiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder  
S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits ge-

- 76 -

gegebenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

5

M für C=O, CH(OH) oder CF<sub>2</sub> steht,

und

10

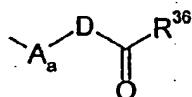
R<sup>14</sup> die oben angegebene Bedeutung von R<sup>10</sup> hat,

R<sup>7</sup> für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht,

und

15

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin

20

A für O oder S steht,

a die Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

D für eine geradkettige (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylengruppe steht, die ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Methyl, Hydroxy oder Fluor substituiert sein kann,

und

$R^{36}$  für  $OR^{37}$  oder  $NR^{38}R^{39}$  steht, worin

$R^{37}$  für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy oder einen Heterocyclus substituiert sind,

und

$R^{38}$  und  $R^{39}$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl oder  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonylamino,  $(C_1-C_5)$ -Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

in welcher

X für O, S oder  $CH_2$  steht,

$R^1$  und  $R^2$  für Wasserstoff stehen,

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

5  $R^5$  für Wasserstoff steht,

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-S(O)_2-R^{10}$ ,  $-NH-C(O)-R^{12}$ ,  $-CH_2-R^{13}$ ,  $-C(O)-R^{14}$  oder  $-CH(OH)-R^{40}$  steht, worin

10  $R^{10}$  für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy, Carboxyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

oder

für die Gruppe  $-NR^{16}R^{17}$  steht, worin

20

$R^{16}$  und  $R^{17}$  gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch  $(C_1-C_4)$ -Alkyl substituiert sein kann,

25

$R^{12}$  für geradkettiges oder verzweigtes  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

30

$R^{13}$  für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S,



das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

R<sup>34</sup> für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

und

R<sup>35</sup> für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

R<sup>14</sup> für eine Gruppe der Formel -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> steht, worin

R<sup>41</sup> für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

R<sup>42</sup> für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

oder

R<sup>41</sup> und R<sup>42</sup> gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl substituiert sein kann,

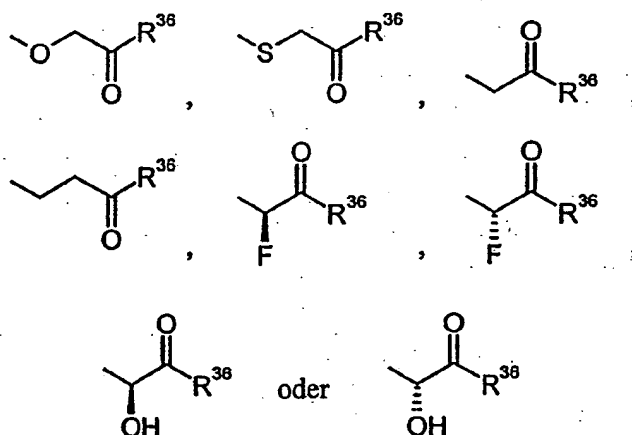
und

$R^{40}$  für Phenyl oder Naphthyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

$R^7$  für Wasserstoff steht,

und

Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin  $R^{36}$  für Hydroxy steht oder der Rest  $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{36}$  die oben angegebenen Bedeutungen von  $R^{36}$  für eine Gruppe hat, die im Sinne einer Prodrug zur Carbonsäure  $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder deren Salze abgebaut werden kann,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1

-81 -

in welcher

X für CH<sub>2</sub> oder insbesondere für Sauerstoff steht,

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> für Wasserstoff stehen,

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

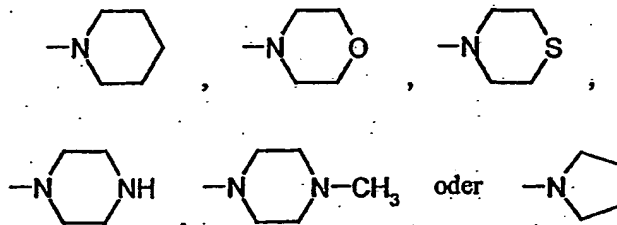
R<sup>5</sup> für Wasserstoff steht,

R<sup>6</sup> für eine Gruppe der Formel -S(O)<sub>2</sub>-R<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>-R<sup>13</sup> oder -C(O)-R<sup>14</sup> steht, worin

R<sup>10</sup> für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Carboxyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl substituiert sind,

oder

für eine Gruppe der Formel



steht,

5  $R^{13}$  für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup> steht, worin

10  $R^{34}$  für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

und

15  $R^{35}$  für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

und

20  $R^{14}$  für eine Gruppe der Formel -NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup> steht, worin

$R^{41}$  für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht,

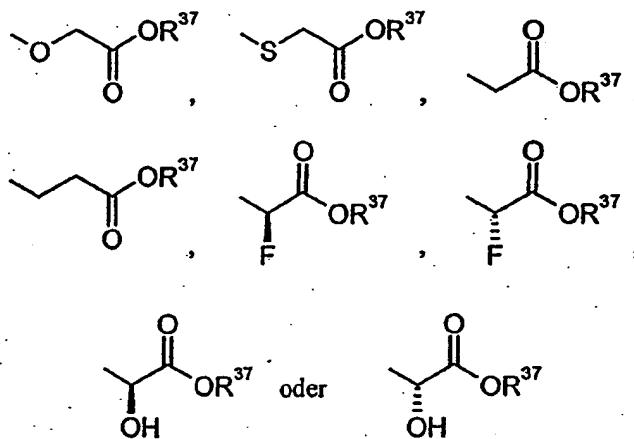
25 und

$R^{42}$  für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

30  $R^7$  für Wasserstoff steht,

und

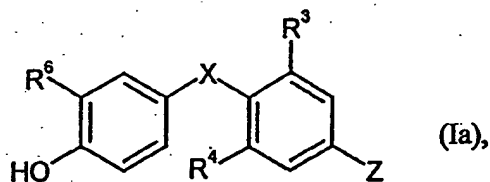
Z für eine Gruppe der Formel



steht, worin  $\text{R}^{37}$  Wasserstoff,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkyl oder  $(\text{C}_4\text{-C}_6)$ -Cycloalkyl bedeutet,

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

### 5. Verbindungen der Formel (Ia)



in welcher

X für  $\text{CH}_2$  oder O steht,

- 84 -

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

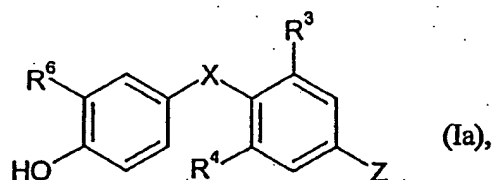
Z für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,

und

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$  steht, worin

$R^{10}$  für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert sind.

# 6. Verbindungen der Formel (Ia)



in welcher

X für  $\text{CH}_2$  oder O steht,

$R^3$  und  $R^4$  gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

Z für eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,  $-\text{O}-\text{C}[(\text{CH}_3)_2]-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$  oder  $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ ,

und

$R^6$  für eine Gruppe der Formel  $-S(O)_2-R^{10}$  steht, worin

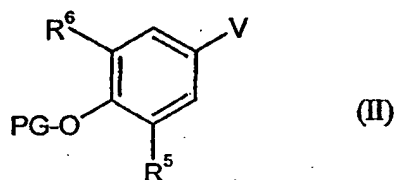
$R^{10}$  für Phenyl oder für Pyridyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl, Hydroxy oder Methoxy substituiert sind.

- 5
- 10 7. Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.
8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 20 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 25 11. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Arteriosklerose, Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesitas) und/oder Hypercholesterolämie.
- 30 12. Verwendung gemäß Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln für die Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheitsformen, die mit natürlichem Schilddrüsenhormon behandelt werden können.

- 86 -

13. Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, anwendet.

5 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (II)



10 in welcher

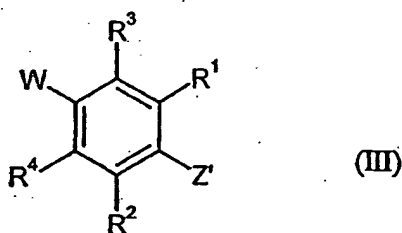
$R^5$  und  $R^6$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine Schutzgruppe steht und

15

V für eine Bindungs- bzw. Abgangsgruppe steht,

mit reaktiven Phenylderivaten der allgemeinen Formeln (III)



20

in welcher

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und  $R^4$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und



- 87 -

W für eine Bindungs- bzw. Abgangsgruppe steht und

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für OH, O-PG, SH, S-PG,  
oder für eine Aldehyd-, Cyano-, Carboxyl- oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-  
carbonyl-Gruppe steht,

5

gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren  
und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte oder direkt zu  
Verbindungen der Formel (I) umsetzt.

10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/02065

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C317/22 A61K31/216 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES) 23 July 1986 (1986-07-23) cited in the application column 2, line 9 - line 66; examples 17-27, 32, 41	1-4, 7-13
X	P.D. LEESON, ET AL.: "Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogues containing 3'-arylmethyl substituents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 32, no. 2, February 1989 (1989-02), pages 320-336, XP002203712 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Tabelle III, Nr. 27-29	1-4, 7-13

-/-



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 June 2002

Date of mailing of the international search report

11/07/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/02065

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 284 971 A (K.A. WALKER, ET AL.) 8 February 1994 (1994-02-08) column 18, line 24 - line 47	1-3
A	the whole document	1-14
X	M.A. PUE, ET AL.: "The disposition of SK&F L-94901, a selective thyromimetic in rat, dog and cynomolgus monkey" EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, vol. 14, no. 3, July 1989 (1989-07), pages 209-219, XP008005202 Genf, CH page 216, right-hand column, line 12 -page 217, left-hand column, line 26	1-3
P,X	WO 01 47859 A (KARO BIO, ET AL.) 5 July 2001 (2001-07-05) page 55, line 18 - line 34 page 59, line 3 - line 11	1,2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/02065

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0188351	A	23-07-1986	AT 61581 T	15-03-1991
			AU 577917 B2	06-10-1988
			AU 5221986 A	24-07-1986
			CA 1319148 A1	15-06-1993
			CN 86100894 A ,B	03-09-1986
			DE 3678000 D1	18-04-1991
			DK 18586 A ,B,	19-07-1986
			EP 0188351 A2	23-07-1986
			ES 551005 D0	01-11-1987
			ES 8800157 A1	01-01-1988
			FI 860229 A	19-07-1986
			GR 860122 A1	19-05-1986
			HU 40401 A2	28-12-1986
			IE 58867 B	17-11-1993
			IL 77605 A	09-02-1990
			JP 7103070 B	08-11-1995
			JP 61167643 A	29-07-1986
			KR 9311302 B1	29-11-1993
			NO 860159 A	21-07-1986
			NZ 214843 A	24-02-1989
			PH 22691 A	14-11-1988
			PT 81844 A ,B.	01-02-1986
			US 4826876 A	02-05-1989
			US 4910305 A	20-03-1990
			US 5061798 A	29-10-1991
			US 4766121 A	23-08-1988
			ZA 8600319 A	27-08-1986
			ZW 886 A1	13-05-1987
US 5284971	A	08-02-1994	NONE	
WO 0147859	A	05-07-2001	AU 5787201 A	09-07-2001
			WO 0147859 A1	05-07-2001

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C317/22 A61K31/216 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 188 351 A (SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES) 23. Juli 1986 (1986-07-23) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 9 - Zeile 66; Beispiele 17-27, 32, 41	1-4, 7-13
X	P.D. LEESON, ET AL.: "Selective thyromimetics. Cardiac-sparing thyroid hormone analogues containing 3'-arylmethyl substituents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 32, Nr. 2, Februar 1989 (1989-02), Seiten 320-336, XP002203712 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Tabelle III, Nr. 27-29	1-4, 7-13
-/-		

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"8" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

27. Juni 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

11/07/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beienstator

English, R

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 284 971 A (K.A. WALKER, ET AL.) 8. Februar 1994 (1994-02-08) Spalte 18, Zeile 24 - Zeile 47	1-3
A	das ganze Dokument	1-14
X	M.A. PUE, ET AL.: "The disposition of SK&F L-94901, a selective thyromimetic in rat, dog and cynomolgus monkey" EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS, Bd. 14, Nr. 3, Juli 1989 (1989-07), Seiten 209-219, XP008005202 Genf, CH Seite 216, rechte Spalte, Zeile 12 -Seite 217, linke Spalte, Zeile 26	1-3
P,X	WO 01 47859 A (KARO BIO, ET AL.) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Seite 55, Zeile 18 - Zeile 34 Seite 59, Zeile 3 - Zeile 11	1,2

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/02065

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0188351	A	23-07-1986	AT	61581 T	15-03-1991
			AU	577917 B2	06-10-1988
			AU	5221986 A	24-07-1986
			CA	1319148 A1	15-06-1993
			CN	86100894 A ,B	03-09-1986
			DE	3678000 D1	18-04-1991
			DK	18586 A ,B,	19-07-1986
			EP	0188351 A2	23-07-1986
			ES	551005 D0	01-11-1987
			ES	8800157 A1	01-01-1988
			FI	860229 A	19-07-1986
			GR	860122 A1	19-05-1986
			HU	40401 A2	28-12-1986
			IE	58867 B	17-11-1993
			IL	77605 A	09-02-1990
			JP	7103070 B	08-11-1995
			JP	61167643 A	29-07-1986
			KR	9311302 B1	29-11-1993
			NO	860159 A	21-07-1986
			NZ	214843 A	24-02-1989
			PH	22691 A	14-11-1988
			PT	81844 A ,B	01-02-1986
			US	4826876 A	02-05-1989
			US	4910305 A	20-03-1990
			US	5061798 A	29-10-1991
			US	4766121 A	23-08-1988
			ZA	8600319 A	27-08-1986
			ZW	886 A1	13-05-1987
US 5284971	A	08-02-1994	KEINE		
WO 0147859	A	05-07-2001	AU	5787201 A	09-07-2001
			WO	0147859 A1	05-07-2001